

VEINFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-473/V1/31072026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en combinación con brentuximab vedotina para el tratamiento de niños a partir de 5 años de edad, adolescentes y adultos de hasta 30 años de edad con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario después de una línea de tratamiento previa

Fecha de publicación: 31 de julio de 2026

En el momento actual este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión.

Índice

1.- Introducción	1
2.- Datos sobre la autorización	2
3.- Discusión.....	2
4.- Conclusión	9
5.- Grupo de expertos.....	10
6.- Referencias.....	11

1.- Introducción

La clasificación de la OMS de las neoplasias linfoides distingue dos subtipos principales de linfoma de Hodgkin (LH), que son el LH clásico (LHc) y el LH de predominio linfocítico nodular.¹ Desde el punto de vista anatomopatológico, el LHc se caracteriza por la presencia células linfoides aberrantes clonales llamadas células de Hodgkin o de Reed-Sternberg en función de las características del núcleo celular. La incidencia cruda del LH en la Unión Europea (UE) es 2,3 casos por cada 100.000 habitantes/año, con una leve preponderancia masculina. El LHc supone más del 95% de todos los casos de LH.² Por edad, la distribución de la incidencia del LHc es bimodal, con un primer pico entre los 15 y 35 años y un segundo pico a partir de los 55 años. Los pacientes suelen presentarse con adenopatías indoloras que se acompañan (o no) de esplenomegalia, fiebre, sudación profusa, pérdida de peso y prurito. El diagnóstico se obtiene con el análisis anatomopatológico de la biopsia/escisión de una de las adenopatías.²

El tratamiento de primera línea del LHc incluye poliquimioterapia con o sin radioterapia (RT).² Las diferencias entre los protocolos pediátricos o de adultos tienen en consideración los efectos adversos a largo plazo de los diferentes grupos de fármacos: agentes alquilantes (infertilidad, segundas neoplasias); antraciclinas (cardiotoxicidad) y RT (crecimiento de hueso y tejidos blandos, segundas neoplasias, secuelas cardiopulmonares) de tal manera que a lo largo de los años se ha ido limitando la dosis acumulada de estos fármacos y de la RT.²

En pacientes adultos con LHc recaído/refractario (R/R) el tratamiento recomendado incluye un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) a menos que el paciente no sea candidato. Antes del procedimiento se recomienda un tratamiento de rescate, que puede incluir un inhibidor del control inmune (ICI) en función de que lo haya recibido previamente. Brentuximab vedotina (Bv) en monoterapia o en combinación es otra opción terapéutica para los pacientes con LHc R/R, pudiendo considerarse un mantenimiento con Bv después del TAPH. De los ICI, nivolumab (N) está también indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con LHc R/R tras TAPH y Bv,^{2,3} mientras que pembrolizumab está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes pediátricos y adultos con LHc R/R tras TAPH o dos líneas de tratamiento si no eran candidatos a TAPH (ver Tabla 1 del Anexo).

En los pacientes pediátricos con LHc R/R también se administra tratamiento quimioterápico de reinducción seguido de TAPH, que se acompaña o no de RT y/o mantenimiento. El tratamiento de reinducción más empleado en EEUU incluye Bv y N con/sin bendamustina, si bien existen otras múltiples combinaciones. Entre ellas destaca Bv + bendamustina, gemcitabina o N; N en monoterapia; pembrolizumab en monoterapia; combinaciones basadas en gemcitabina (GV y IGEV); combinaciones basadas en ifosfamida y etopósido (ICE, IV, bortezomib + IV) y combinaciones basadas en platino (DHAP, EPIC y GDP).⁴ En la UE, las guías diferencian a los pacientes de bajo riesgo, que pueden recibir RT de consolidación sin TAPH y los pacientes de riesgo estándar, que sí serían candidatos a consolidación con TAPH tras la reinducción. Bajo riesgo se define como recaída tardía, estadio I-III en la recaída, ausencia de RT en el tratamiento inicial o recaída fuera del campo de RT previa y tratamiento con RT posible (número razonable de campos de radioterapia). En cualquier caso, las guías pediátricas reconocen que no existe ningún tratamiento óptimo para el LH R/R ante la ausencia de estudios aleatorizados⁵ (Ver Tabla 2 del Anexo).

2.- Datos sobre la autorización

En base al Reglamento (CE) N° 726/2004, la Comisión Europea, con fecha 05/03/2026 ha adoptado una Decisión para la autorización de nivolumab en combinación con brentuximab vedotina para el tratamiento de pacientes pediátricos de 5 años o mayores, adolescentes y adultos hasta 30 años con linfoma de Hodgkin clásico recaído/refractaria tras una línea previa de tratamiento, reflejando las conclusiones científicas adoptadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA. Los datos de referencia para la evaluación de este informe de posicionamiento terapéutico (IPT) proceden de la Ficha Técnica (FT) y el Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) del medicamento nivolumab (Opdivo®), publicados en la web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).^{6,7} La decisión de la EMA se basó en el plan de investigación pediátrica previamente acordado con el solicitante (P/0138/2024). Nivolumab no tiene designación de medicamento huérfano para esta indicación.

3.- Discusión

La indicación se basa en el ensayo clínico CA209744, un estudio fase 2 y abierto que evaluó la eficacia y seguridad de N + Bv en pacientes pediátricos, adolescentes y adultos jóvenes con LHc R/R cuya enfermedad no respondió o recayó tras la primera línea de tratamiento. En aquellos pacientes en los que la respuesta era subóptima, la terapia con N + Bv se intensificó con Bv + bendamustina. Finalmente, los pacientes recibieron una consolidación en función del riesgo de la enfermedad, que se establecía en el momento de la inclusión. Los pacientes de riesgo bajo (cohorte R1) recibían consolidación con RT, mientras que los pacientes de riesgo estándar (cohorte R2) procedían a un TAPH. Los objetivos co-primarios en los pacientes R1 eran la tasa de respuestas completas metabólicas (TRCM) antes de la RT, según un comité independiente y siguiendo los criterios de Lugano⁸ y la supervivencia libre de evento (SLE) a los 3 años, empleando el mismo comité independiente y los mismos criterios. En los pacientes R2, el objetivo primario fue la TRCM antes del TAPH, según el comité independiente y los criterios de Lugano. Los objetivos secundarios de ambas cohortes fueron: tasa de respuestas globales (TRG), supervivencia libre de progresión (SLP), duración de la respuesta (DR) y

toxicidad (incidencia de eventos adversos, eventos adversos graves, etc.) También se analizaron otros objetivos exploratorios como supervivencia global (SG), biomarcadores, inmunogenicidad, calidad de vida, etc.

Los pacientes incluidos en el ensayo necesitaban tener LHc R/R; al menos una lesión medible y metabólicamente activa de como mínimo 1,5 cm; edad entre 5 y 30 años; estadio funcional Karnofsky/Lansky ≥ 50 ; ausencia de embarazo o lactancia; función hematológica, renal y hepática adecuadas; y recuperación completa de la potencial toxicidad del tratamiento previo. Entre los criterios de exclusión destacaba la presencia de inmunosupresión; afectación cerebral o meníngea por su enfermedad; antecedente de leucoencefalopatía multifocal progresiva; neuropatía grado ≥ 2 ; infecciones activas grado ≥ 3 ; enfermedad autoinmune activa; otras enfermedades graves de base; antecedente de otra neoplasia en los 3 años previos, excepto tumores localizados curables; antecedente de infección por virus de la inmunodeficiencia humana; e infección aguda o crónica por virus de hepatitis B o C. Tampoco eran candidatos al estudio aquellos pacientes que habían recibido más de una línea de tratamiento previo, trasplante autólogo o alogénico de progenitores hematopoyéticos, trasplante de órgano sólido, algún ICI (anti-PD1, anti-PDL1, etc.), bendamustina, inmunosupresores o corticoides a una dosis superior al equivalente de prednisona 10 mg/día. La asignación de los pacientes a las cohortes R1 o R2 se basaba en el estadio del linfoma al diagnóstico, el tiempo entre el final de la primera línea de tratamiento y la recaída y la presencia de síntomas B, enfermedad extraganglionar en la recaída, recaída muy extensa que contraindica la RT o recaída en un campo previamente irradiado.

Una vez determinado que los pacientes eran elegibles para el estudio, éstos recibieron tratamiento con N 3 mg/kg + Bv 1,8 mg/kg, ambos por vía endovenosa, en ciclos de 21 días. Ambos medicamentos se administraron en el día +1 de cada ciclo excepto el N del ciclo 1, que se administró en el día +8. Los pacientes de la cohorte R1 recibieron 4-6 ciclos de tratamiento, dependiendo de la respuesta, mientras que los pacientes de la cohorte R2 recibieron 4 ciclos. En caso de no alcanzar una respuesta completa metabólica (RCM), los pacientes recibieron 2-4 ciclos de Bv (1,8 mg/kg) + bendamustina (180 mg/m²). La dosis de Bv se administró en el día +1 de cada ciclo y la de bendamustina se dividió en dos dosis de 90 mg/m² los días +1 y +2. La periodicidad del tratamiento de intensificación fue igualmente de 21 días. El tamaño muestral no se basó en ningún tipo de análisis estadístico formal. El objetivo era incluir aproximadamente 40 pacientes en cada cohorte, lo que permitiría unos intervalos de confianza al 90% de aproximadamente 14% si la TRCM era del 50% o de 10% si la TRCM era del 75%. Ante la dificultad para incluir pacientes de la cohorte R1, se enmendó el protocolo para reducir el número de pacientes de 80 a 72.

En total se evaluaron 77 pacientes, de los que 5 se excluyeron por no cumplir todos los criterios. De los 72 pacientes restantes, 28 pertenecían a la cohorte R1 y 44 a la cohorte R2. Todos los pacientes incluidos recibieron el tratamiento y fueron evaluables para la respuesta. En la cohorte R1 la mediana de edad fue 17 años (extremos: 6 y 27), con un 64% de niñas, mientras que en la cohorte R2 la mediana de edad fue 16 años (9-30) con un 34% de sexo femenino. Como es lógico, dada la estratificación, los pacientes de la cohorte R2 presentaban más características pronósticas adversas que los de la cohorte R1, incluyendo estadio más avanzado al diagnóstico o en la recaída, mayor presencia de síntomas B, mayor frecuencia de refractariedad, etc.

Con una mediana de seguimiento superior a los 5 años, se observó una TRCM del 93% para la cohorte R1, con un intervalo de confianza al 95% (IC95) de 76,5-99% y una SLE a los 3 años del 87,5% (IC95: 66-96%). Entre los objetivos secundarios merece la pena destacar una TRG del 96% (IC95: 82-100%), una SLP a los 3 años del 95% (IC90: 78-99%), una DR mediana no alcanzada y una SG del 100% a los 5 años. En cuanto a la cohorte R2, con una mediana de seguimiento superior a los 6 años se observó una TRCM del 89% (IC95: 75-96%). Entre los objetivos secundarios destaca una TRG del 93% (IC95: 81-99%), una SLP a los 3 años del 92% (IC90: 78-96,5%), una DR mediana no alcanzada y una SG del 98% a los 5 años (IC90: 88-99,5%). En lo que respecta al tratamiento de consolidación posterior, se observaron diferencias entre las dos cohortes. En la cohorte R1, el 18% de los pacientes recibieron algún tipo de tratamiento posterior, que incluyó RT en el 14% de los casos. Por el contrario, en la cohorte R2 el 70,5% de los pacientes recibieron tratamiento posterior, que incluyó tratamiento sistémico (50%), TAPH (27%) y RT (20,5%).

En cuanto a la seguridad, se documentaron eventos adversos (EAs) en el 93% de los pacientes de la cohorte R1 (79% relacionados con los medicamentos) y en el 95,5% de los pacientes de la cohorte R2 (73% relacionados con los medicamentos). Estos EAs fueron graves en el 29% de los pacientes de la cohorte R1 y el 20,5% de los pacientes de la cohorte R2. Los únicos EAs graves documentados en más de un paciente fueron pirexia y reacciones de hipersensibilidad. Solamente se observó la muerte de un paciente durante el seguimiento del estudio. Se trata de un paciente de la cohorte R2 que falleció por progresión del linfoma.

Entre las limitaciones del estudio destaca su naturaleza no controlada y el pequeño tamaño muestral, lo que imposibilitó la realización de la mayoría de los análisis por subgrupos preespecificados. Otra limitación del estudio deriva de la aprobación de Bv para el tratamiento de primera línea del LHC en el transcurso del ensayo clínico. Esto implica que un porcentaje de pacientes podría haber sido expuesto a Bv en la primera línea de tratamiento, y esto podría tener impacto en la respuesta a Bv en segunda línea.⁹ En cuanto a las variables primarias, el uso de SLE en la cohorte R1 no tiene precedentes en LHC. Además, SLE se puede definir de múltiples maneras (no existe una definición estándar) y existe una cierta superposición con la otra variable primaria empleada en la misma cohorte (TRCM). Originalmente, SLE era la única variable primaria de la cohorte R1, pero tras consultar con la EMA se decidió añadir TRCM como variable co-primaria dada la naturaleza no controlada del estudio. En general, el uso de tasa de respuesta se considera aceptable como variable primaria en los ensayos de una única rama. La única dificultad estriba en que el momento de evaluar la respuesta no es tras la inducción con N + Bv (que son los medicamentos objeto de esta nueva indicación), sino después de la intensificación y justo antes de la consolidación. Por lo tanto, en este contexto, la TRCM no aísla completamente el efecto de N + Bv, sino el de la estrategia terapéutica completa.

En el ensayo CA209744, la TRCM fue elevada en ambas cohortes, tal y como se ha observado en otros estudios no controlados empleando ICI.¹⁰ Aunque el uso de SLE en la cohorte R1 es controvertido, dada su variabilidad, el resto de las variables secundarias están alineadas con la variable primaria, incluyendo la mediana de la DR, la SLP a los 3 años y la SG a los 3 años, si bien estas dos últimas son difíciles de interpretar en ensayos no controlados. Tampoco hubo discrepancias significativas entre las evaluaciones del comité independiente y los investigadores del estudio. El perfil de seguridad de la combinación fue manejable, tanto en la cohorte R1 como en la cohorte R2, y está alineado con el perfil de seguridad conocido de ambos fármacos por separado. No se identificaron nuevas toxicidades.

Como estudio de soporte se presentaron los datos del ensayo clínico SGN35-025 que también evaluó la combinación N + Bv en pacientes con LHC R/R, pero sin restricción de edad. El objetivo primario del estudio era igualmente la TRCM, estimándose un tamaño muestral mínimo de 53 pacientes. Finalmente se incluyeron 93 pacientes, de los que 91 recibieron al menos un ciclo de tratamiento. La mediana de edad era 34 años (extremos: 18 a 69) y el 56% eran mujeres. La mediana de seguimiento era superior a 4 años, observándose una TRCM del 67%, una TRG del 85%, una DR mediana no alcanzada y una SLP del 92% (IC95: 81-96%) a los 3 años. La mayoría de los pacientes (74%) recibieron un TAPH de consolidación. Por lo tanto, las tasas de respuesta en este ensayo fueron algo inferiores que en el estudio CA209744, pero siempre es difícil comparar los resultados de ensayos diferentes. Los pacientes del ensayo SGN35-025 tenían más líneas de tratamiento previas que los del CA209744 y la aproximación adaptada al riesgo del ensayo CA209744, con tratamiento de intensificación pre-especificado, no existía en el ensayo SGN35-025.

Para contextualizar los resultados del ensayo CA209744 se realizó una búsqueda bibliográfica de las diferentes opciones de tratamiento para los pacientes con LHC R/R, ya fueran esquemas de quimioterapia convencional o tratamientos más novedosos como Bv o ICI, si bien las comparaciones son difíciles porque las poblaciones de estos estudios son diferentes a la del ensayo CA209744 (generalmente pacientes adultos y en situaciones de enfermedad más avanzada). A pesar de todas estas dificultades de interpretación, las conclusiones de esta búsqueda bibliográfica fueron que las tasas de respuesta obtenidas con quimioterapia convencional en pacientes con LHC R/R son generalmente menores a las que se obtuvieron en el ensayo CA209744. Por el contrario, algunos de los estudios que evaluaron combinaciones de nuevos medicamentos (Bv o ICI) con quimioterapia convencional sí que documentan tasas de respuesta similares a las del

ensayo CA209744. A pesar de ello, la mejor tolerabilidad y el menor riesgo de complicaciones a largo plazo de la combinación N + Bv la convierten en una opción muy atractiva, especialmente para aquellos pacientes de menor edad.

En base a los resultados del estudio SGN35-025, se propuso extender la aprobación a los adultos mayores de 30 años. No obstante, la decisión final del CHMP fue limitar la indicación a la población del ensayo pivotal CA209744 (de 5 a 30 años) porque el LHc tiene una distribución de edad bimodal y los pacientes mayores tienen generalmente un peor pronóstico, y también porque en los pacientes más jóvenes de bajo riesgo se recomienda evitar el TAPH si es posible, algo que no es práctica habitual en adultos. Aun reconociendo que no hay motivos para pensar que los resultados serían diferentes en los mayores de 30 años, el CHMP determinó que no había datos suficientes que permitieran dicha extrapolación y por lo tanto la ampliación de la indicación a pacientes mayores de 30 años.

Así pues, se consideró que la tasa de respuestas completas obtenida con la combinación N + Bv en pacientes jóvenes en primera recaída (89%-93%) es sustancialmente superior a lo que se obtiene normalmente con quimioterapia convencional (25-54%), lo que constituye un beneficio clínico evidente. La toxicidad de la combinación es manejable para los pacientes de esta franja de edad, sin que se observen los efectos tóxicos habitualmente asociados a la quimioterapia convencional en esta misma situación clínica. Para la evaluación de la magnitud del beneficio se empleó la escala de beneficio clínico de la ESMO específica de las neoplasias hematológicas, formulario 3 (estudios de un único brazo en enfermedades huérfanas con necesidades médicas no cubiertas). En este caso se obtendría un beneficio de grado 4 (TRG superior al 60%, SLP mediana superior a 6 meses, sin toxicidad grave significativa y con mejoría de la calidad de vida), que es también el grado máximo de la escala.

En relación con los comparadores, la práctica habitual en pacientes pediátricos con LHc en primera recaída consiste en un tratamiento de rescate con quimioterapia convencional, acompañada o no de nuevos medicamentos, que se sigue de consolidación mediante RT (pacientes de bajo riesgo) o TAPH (pacientes de riesgo estándar). Sin embargo, no existe ningún consenso sobre el mejor tratamiento de rescate en esta población. No existen comparaciones directas de N + Bv con ningún otro tratamiento para esta población de pacientes, ni tampoco estudios de comparación indirecta. Se identificaron tres esquemas de tratamiento empleados comúnmente en población pediátrica o de adultos jóvenes, si bien su uso se basa en estudios ensayos clínicos no aleatorizados (ver Tabla 2 del Anexo). También se identificaron otros esquemas de tratamiento empleados comúnmente en pacientes adultos en la misma situación clínica (ver Tabla 1 del Anexo). La selección de los estudios se basó en su relevancia (similitud con el estudio CA209744) y el número de pacientes incluidos. A continuación, se resumen los resultados de estos ensayos clínicos.

En pacientes pediátricos, adolescentes y adultos jóvenes hasta 25 años, la combinación IEP-ABVD (Ifosfamida, etopósido, prednisona – adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) se evaluó en 116 pacientes. No tenemos datos de TRCM pero sí de SLP (71%, IC95: 63,5-80%) y SG (83%, IC95: 76-90%) a los 5 años. En cuanto a la seguridad, la incidencia de los EAs grado ≥ 3 más frecuentes fue 85% (neutropenia), 26% (anemia), 17% (trombocitopenia) y 9% (infecciones).¹¹ El segundo ensayo clínico evaluó la administración de Bv en monoterapia en 19 pacientes pediátricos con LHc R/R. La TRCM fue 33% (TRG: 47%) y la mediana de SLP fue 3,8 meses, con una SG a los 2 años del 61%. Los EAs grado ≥ 3 más frecuentes fueron neutropenia (11%) y aumento de la GGT (6%).¹² El tercer estudio evaluó la combinación Bv + gemcitabina en 46 pacientes pediátricos con LHc R/R. La TRCM en estos pacientes fue 67% (IC95: 51-80%), con una SG al año del 95% (IC95: 80-99%). Los EAs grado ≥ 3 más frecuentes fueron neutropenia (36%), rash cutáneo (36%), elevación de transaminasas (21%) y prurito (10%).¹³ Ver tabla 2 del Anexo.

En pacientes adultos con LHc R/R, se emplean diferentes esquemas sin que exista ninguna evidencia sólida para preferir uno sobre los demás. La evidencia más sólida es quizá para los esquemas DHAP (Citarabina, cisplatino y dexametasona), IGEV (Ifosfamida, gemcitabina, vinorelbina y prednisolona), Bv-bendamustina y NICE (Nivolumab + ifosfamida, carboplatino y etopósido) (Tabla 1), si bien es importante destacar que en todos los pacientes que responden al tratamiento se recomienda la consolidación mediante un TAPH. El esquema DHAP es muy antiguo, pero la última publicación¹⁴ incluía 102 pacientes y documentó una TRC de 72% (TRG: 80%) y una SLP y SG del 59% y 78% con una

mediana de seguimiento de 30 meses. La incidencia de leucopenia y trombocitopenia grado ≥ 3 fue 43% y 48%, respectivamente.¹⁴ El esquema IGEV se evaluó en 91 pacientes adultos con LHc R/R. La TRG fue 81% (TRC 54%) y la incidencia de neutropenia y trombocitopenia grado ≥ 3 fue 6% y 5%, respectivamente, si bien esta cifra se refiere al número de ciclos y no pacientes, y por lo tanto es difícil de contextualizar.¹⁵ El esquema Bv-bendamustina se evaluó en 55 pacientes adultos. La TRCM fue 74% (TRG 93%), mientras que la SLP a los dos años fue del 63%. Los EAs grado ≥ 3 más frecuentes fueron linfopenia (11%), rash (9%) e hipotensión (7%).¹⁶ Por su parte, el esquema NICE se evaluó en 35 pacientes adultos con LHc R/R. La TRCM fue 86% (TRG 100%) y la SLP y SG a los dos años fueron 88% y 100%, respectivamente. Los EAs grado ≥ 3 más frecuentes fueron linfopenia (20%), neutropenia (14%), anemia (11%) y trombocitopenia (9%).¹⁷

Finalmente, merece la pena recordar que tanto pembrolizumab como nivolumab están aprobados en monoterapia para el tratamiento del LHc R/R, pero la indicación es en tercera línea, ya sea después de TAPH o de dos líneas de tratamiento en aquellos pacientes no candidatos a TAPH. Por lo tanto, la comparación entre estos medicamentos en monoterapia y N + Bv no parece adecuada.

Tabla 1. Comparadores clínicamente relevantes en pacientes adultos

Nombre	Nivolumab + brentuximab vedotina	Citarabina, cisplatino y dexametasona (DHAP)	Ifosfamida, gemcitabina, vinorelbina y prednisolona (IGEV)	Brentuximab vedotina + bendamustina	Nivolumab + ifosfamida, carboplatino y etopósido (NICE)
Presentación	Solución para perfusión	Solución para perfusión	Solución para perfusión	Solución para perfusión	Solución para perfusión
Posología y vía de administración	N (3 mg/kg), Bv (1,8 mg/kg). Bv (1,8 mg/kg), Benda (90 mg/m ² x 2 días) en caso de respuesta subóptima. Administración endovenosa en ciclos de 21 días	Cit (2000 mg/m ²), Cis (100 mg/m ²), D (40 mg x 4 días). Administración endovenosa en ciclos de 21 días	I (2000 mg/m ² x 4 días), G (800 mg/m ² x 4 días), V (20 mg/m ² x 1 día), P (100 mg x 4 días). Administración endovenosa en ciclos de 21 días	Bv (1,8 mg/kg), Benda (90 mg/m ² x 2 días). Administración endovenosa en ciclos de 21 días	N (240 mg), I (1670 mg/m ² x 3 días), C (750 mg), E (100 mg/m ² x 3 días). Administración endovenosa en ciclos de 21 días
Indicación aprobada en FT	Sí	No	No	No	No
Características diferenciales (en caso de que sean relevantes)	Esquema sin quimioterapia (a menos que haya respuesta subóptima). Toxicidad baja.	Quimioterapia intensiva. Toxicidad elevada.	Quimioterapia intensiva. Toxicidad intermedia	Esquema sin quimioterapia de baja intensidad. Toxicidad intermedia.	Esquema con quimioterapia intensiva. Toxicidad elevada.

Nombre	Nivolumab + brentuximab vedotina	Ifosfamida, etopósido, prednisona – adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina (IEP-ABVD)	Brentuximab vedotina	Brentuximab vedotina + gemcitabina
Presentación	Solución para perfusión	Solución para perfusión	Solución para perfusión	Solución para perfusión
Posología y vía de administración	N (3 mg/kg), Bv (1,8 mg/kg). Bv (1,8 mg/kg), Benda (90 mg/m ² x 2 días) en caso de respuesta subóptima. Administración endovenosa en ciclos de 21 días	I (2000 mg/m ² x 5 días), E (125 mg/m ² x 5 días), P (100 mg/m ² x 5 días) – A (25 mg/m ² x 2 días), B (10 mg/m ² x 2 días), V (6 mg/m ² x 2 días), D (375 mg/m ² x 2 días). Administración endovenosa en ciclos de 21-28 días (dependiendo del bloque)	Bv (1,8 mg/kg) Administración endovenosa en ciclos de 21 días	Bv (1,4-1,8 mg/kg), G (1000 mg/m ² x 2 días) Administración endovenosa en ciclos de 21 días
Indicación aprobada en FT	Sí	No	No	No
Características diferenciales <i>(en caso de que sean relevantes)</i>	Esquema sin quimioterapia (a menos que haya respuesta subóptima). Toxicidad baja.	Quimioterapia intensiva. Toxicidad elevada.	Esquema sin quimioterapia. Toxicidad baja.	Esquema con quimioterapia. Toxicidad intermedia.

4.- Conclusión

En conclusión, se trata de una combinación de medicamentos (N + Bv) para el tratamiento de pacientes pediátricos de 5 años o mayores, adolescentes y adultos hasta 30 años con linfoma de Hodgkin clásico recaído/refractaria tras una línea previa de tratamiento. Se trata de una indicación para la cual no hay ningún otro medicamento aprobado en la UE. A pesar de las limitaciones impuestas por el diseño del estudio no controlado, se considera que la eficacia obtenida es muy significativa y la toxicidad manejable como para posicionar la combinación en el tratamiento de estos pacientes. Dicha opinión se basa en una tasa de respuestas completas metabólicas del 93% y 89% para las cohortes R1 y R2, respectivamente, y una incidencia global de eventos adversos grado ≥ 3 del 29% y 20,5% para las mismas cohortes, respectivamente.

No existen datos comparativos directos ni indirectos frente a las potenciales opciones terapéuticas, ninguna de las cuales está formalmente aprobada. Entre ellas, en población pediátrica (Tabla 2), merece destacar el esquema de quimioterapia convencional IEP-ABVD, Bv en monoterapia y Bv en combinación con gemcitabina, todos ellos evaluados en poblaciones similares en ensayos clínicos no comparativos. Lo mismo se puede decir de las combinaciones DHAP, IGEV, Bv-bendamustina y NICE evaluadas exclusivamente en pacientes adultos (Tabla 1). La falta de estudios comparativos impide establecer la superioridad frente a otras opciones. No obstante, N + Bv es la única combinación autorizada en este escenario, lo que es especialmente relevante en pacientes pediátricos, que suelen disponer de opciones más limitadas, y presenta un perfil de seguridad favorable al ser uno de los pocos esquemas que no contiene quimioterápicos convencionales.

En conclusión, N + Bv se considera una opción válida para esta población de pacientes pediátricos de más de 5 años, adolescentes y adultos jóvenes hasta los 30 años que padecen un linfoma de Hodgkin clásico que es refractario o que ha recaído tras la primera línea de tratamiento.

5.- Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Julio Delgado. Servicio de Hematología. Hospital Clinic de Barcelona.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia (AEAL) y la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

6.- Referencias

1. Falini y cols. A comparison of the International Consensus and 5th World Health Organization classifications of mature B-cell lymphomas. *Leukemia*. 2023; 37:18-34.
2. Eyre y cols. Lymphomas: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2025; 36:1263-84.
3. Advani y cols. Hodgkin Lymphoma, Version 1.2026, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2026;24:41-60.
4. Flerlage y cols. Pediatric Hodgkin Lymphoma, Version 3.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021; 19:733-754..
5. Daw y cols. Risk and response adapted treatment guidelines for managing first relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma in children and Young people. Recommendations from the EuroNet Pediatric Hodgkin Lymphoma Group. *HemaSphere*. 2020; 4:e329.
6. Ficha técnica Nivolumab: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_en.pdf
7. EPAR Nivolumab: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-vr-0000282199-epar-assessment-report-variation_en.pdf
8. Cheson y cols. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014; 32: 3059-68.
9. Sureda y cols. Retreatment with brentuximab vedotin in patients with relapsed/refractory CD30+ malignancies: a retrospective medical chart review study in Spain – the BELIEVE study. *Cancers (Basel)*. 2025;17:1137.
10. Ding y cols. Tislelizumab with gemcitabine and oxaliplatin in patients with relapsed or refractory classic Hodgkin lymphoma: a multicenter phase II trial. *Haematologica*. 2023;108:2146-54.
11. Daw y cols. Transplant and nontransplant salvage therapy for pediatric relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: the EuroNet-PHL-R1 phase 3 nonrandomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2025;11:258-67.
12. Locatelli y cols. Brentuximab vedotin for paediatric relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma and anaplastic large-cell lymphoma: a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Haematol*. 2018;5:e450-61.
13. Cole y cols. Brentuximab vedotin with gemcitabine for paediatric and young adult patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma (AHOD1221): a Children's Oncology Group, multicentre single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:1229-38.
14. Josting y cols. Cologne high-dose sequential chemotherapy in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: results of a large multicenter study of the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Ann Oncol*. 2005;16:116-23.
15. Santoro y cols. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction régime for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2007;92:35-41.
16. LaCasce y cols. Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage régime for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018;132:40-8.
17. Mei y cols. Nivolumab plus ifosfamide, carboplatin, and etoposide are a highly effective first salvage régime in high-risk relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *HemaSphere*. 2025;9:e70126.